

Penistumoren bij het paard: een update

An update on penile neoplasia in horses

¹J. Stael, ¹A. Merchiers, A., ¹M. Haspeslagh, ¹A. Martens

¹Vakgroep Heelkunde en Anesthesie van de Grote Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

Janne.stael@ugent.be

SAMENVATTING

Tumoren ter hoogte van de penis bij het paard kunnen voor erg ongemak zorgen maar kunnen ook metastaseren en fataal zijn. Verschillende soorten tumoren zijn beschreven maar de meest prevalentie is het squameus celcarcinoom. Doordat de penis zich meestal in het preputium bevindt, worden deze tumoren vaak slechts in een meer geavanceerd stadium opgemerkt, wat het soms nodig maakt om een eerder radicale behandeling op te starten. Naast cryotherapie, chemotherapie en COX-inhibitoren als niet-chirurgische behandeling, wordt zeer vaak excisie toegepast, zoals segmentale postectomie, partiële fallocomie en en-blocresectie van de penis en het preputium. De aanpak en prognose zijn voornamelijk afhankelijk van de soort, grootte, locatie, lokale invasiviteit en de metastasering van de tumor. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de pathogenese, diagnostiek, behandeling en de prognose van penistumoren.

ABSTRACT

Tumors at the level of the penis can cause severe discomfort in the horse but can also metastasize and be lethal. Several types of neoplasia have been documented but squamous cell carcinoma is the most prevalent. As the penis is mostly hidden inside the prepuce, these tumors are often only acknowledged in a more severe stage, which can require a more radical treatment. Beside cryotherapy, chemotherapy and COX-inhibitors as non-surgical treatments, local excision is often performed either as segmental postectomy, partial phallectomy or en bloc resection of the penis and prepuce. Treatment and prognosis depend on the type, size, location, local invasiveness and presence of tumor metastasis. The aim of this article is to provide a brief overview of the etiology, diagnosis, treatment and prognosis of penile neoplasia in the horse.

INLEIDING

De huid is het grootste orgaan van het paard (Knottenbelt, 2016). Ieder jaar kan 4,2% van alle doodsoorzaken (of euthanasie) bij paarden toegeschreven worden aan huidpathologie met als belangrijkste oorzaak een neoplasie, zoals equine sarcoïd, squameus celcarcinoom (SCC), melanoom en lymfoom (Miller et al., 2016). De uitwendige genitaliën hebben, net als de huid, een epitheliale en een mesenchymale component. Het is dus niet verwonderlijk dat veel huid-aandoeningen kunnen gevonden worden ter hoogte van het uitwendige geslachtsapparaat van het paard.

De globale prevalentie van tumoren (niet enkel cutane) bij het paard ligt rond de 18%, waarvan ongeveer 10% voorkomt op de penis en het preputium (Sundberg et al., 1977; Brinsko, 1998; Miller et al., 2016). Er kunnen verschillende neoplasieën verwacht worden ter hoogte van het mannelijke geslacht (Tabel 1). Het squameus celcarcinoom (SCC) en bij uitstek het papilloom zijn veruit de meest prevalentie en worden hier verder uitgebreid besproken. Ongeveer 5% van penistumoren zijn melanomen (Van den Top et al., 2008a). Behalve op de glans kunnen ze voorkomen over heel de penis met een lichte predilectie voor het preputium. Het equine sarcoïd is de meest voorko-



Figuur 1. Combinatie van verschillende kleine papillomen (zwarte pijlen) met twee SCC-letsels (blauwe pijlen) ter hoogte van de glanspenis van een 18 jaar oud paard. Deze patiënt toont duidelijk het mogelijke continuüm aan van de evolutie van papilloom naar SCC.



Figuur 2. Twee paarden met een verschillende presentatie van het SCC. A. Verschillende erosieve letsels (witte pijlen) net craniaal van de preputiale ring. Merk ook de zone van hyperkeratose (witte pijlpunt) dorsoproximaal op de penis. B. Verschillende peniele intracytoplasmatische neoplasieletsels of PIN-laesies (zwarte pijl) op het vrije deel van de penis.

mende huidtumor met een globale prevalentie van 35-90% (Scott en Miller Jr., 2011). Deze groeien echter zelden op de penis, maar worden occasioneel wel aangetroffen op het scrotum en preputium (Scott en Miller Jr., 2011). Andere tumoren, zoals fibrosaroom, lipoom, lymfoom, fibroom, hemangioom, adenocarcinoom en neurofibroom zijn beschreven, maar komen vrij zeldzaam voor op de penis (Brinsko, 1998; Van den Top et al., 2008a; De Meyer et al., 2017).

Tabel 1. Prevalentie van verschillende types tumoren van penis/preputium bij het paard (Brinsko, 1998; Van den Top et al., 2008a).

| | Prevalentie (%) |
|-----------|-----------------|
| SCC | 67-82 |
| Papilloom | 2-9 |
| Melanoom | 5 |
| Sarcoïd | 1 |
| Andere | 4-5 |

SCC: squameus celcarcinoom

In dit artikel wordt de focus gelegd op de diagnostiek, behandeling en prognose van squameuze celcarcinomen (SCC) en hun voorloper, de papillomen, die voorkomen ter hoogte van de penis en het preputium bij het paard.

PAPILLOOM

In tegenstelling tot de klassieke papillomen ter hoogte van de neus en lippen bij jonge paarden, komen genitale papillomen eerder voor bij oudere paarden rond de leeftijd van 16 tot 18 jaar (Van den Top et al., 2008a). Ze beginnen als kleine, gladde grijze plaques en kunnen uitgroeien tot bloemkoolachtige wratten (Scott en Miller Jr., 2011) (Figuur 1). Histologisch worden deze letsels gekenmerkt door een proliferatie van epidermale cellen met hyperkeratose, afwezigheid van melanine, koilocytosis, mitosefiguren, ‘nesting’ van basale cellen en aanwezigheid van intranucleaire “inclusion bodies” (Scott en Miller Jr., 2011). Papillomen kunnen over de hele penis voorkomen, maar de glans, processus urethralis en de preputiale plooï worden het meest aangetast (Van den Top et al., 2008a). De meeste papillomen zijn asymptomatisch maar er wordt aangenomen dat deze wratten kunnen ontaarden tot squameuze celcarcinomen (Van den Top et al., 2008a). Sommige auteurs suggereren dat beide entiteiten deel uitmaken van hetzelfde continuüm omwille van het feit dat beide tumoren dezelfde predictieplaats genieten en omdat het DNA van EcPV-2 werd aangetoond bij zowel genitale papillomen als SCC's (Scase et al., 2010; Lange et al., 2012). Omwille van deze potentiële ontaarding is het waarschijnlijk veiliger om genitale papillomen tijdig te behandelen, ondanks hun beperkte klinische implicaties.

SQUAMEUS CELCARCINOOM

Squameus celcarcinoom (SCC) is veruit de meest voorkomende tumor op de penis van het paard (Tabel 1). Voornamelijk oudere paarden (gemiddeld 17 – 20,8 jaar) worden hierdoor getroffen, alhoewel de leeftijd kan variëren naargelang de gradatie en de ergheid van de tumor (Valentine, 2006; Van den Top et

al., 2008a; Newkirk et al., 2014; Van den Top et al., 2015). De predilectieplaats betreft in de eerste plaats de glans van de penis, maar ze komen ook voor op de schacht alsook op het binnenste blad van het preputium (Mair et al., 2000; Van den Top et al., 2008b).

Verskillende risicofactoren worden beschreven voor het ontwikkelen van squameus celcarcinoom. Zo lijken pony's meer getroffen te zijn dan andere paarden, waarschijnlijk door hun gemiddeld langere levensduur (Van den Top et al., 2008a). Mair et al. (2000) rapporteerden dat van 45 paarden die chirurgisch behandeld werden voor SCC, er 17 pony's waren. Ook in een recentere studie behoorde de meerderheid van de studiepopulatie tot het ponyras of de kleine paardenrassen (Van den Top et al., 2015). Verder lijken er ook regionale verschillen te bestaan. In Amerikaanse studies komt SCC van de penis vooral voor bij de 'western-rassen', zoals quarter horse, paint horse en appaloosa (Valentine, 2006; Newkirk et al., 2014). In een Nederlandse studie daarentegen werd, naast de kleine paardenrassen, het Koninklijk warmbloedpaard Nederland (KWPN) als meest getroffen ras gezien (Van den Top et al., 2015).

De mogelijke rol van smegma in het ontstaan van SCC is gebaseerd op een oude experimentele studie waarbij squameuze celcarcinomen bij muizen konden geïnduceerd worden door deze in te spuiten met smegma afkomstig van paarden (Plaut en Kohn-Speyer, 1947). Of smegma nu carcinogene eigenschappen op zich heeft of eerder dienst doet als promotor is niet helemaal duidelijk. Mogelijk zorgt smegma voor chronische irritatie, wat secundair het risico op het ontwikkelen van neoplasie verhoogt (Schumacher, 2019). In diezelfde lijn werd balanopostitis vooropgesteld als mogelijk risico (Brinsko, 1998). Omwille van de chronische irritatie en accumulatie van grotere hoeveelheden smegma, zouden oudere ruinen vatbaarder zijn voor het ontwikkelen van SCC aan de penis.

De pathogenese van SCC bij het paard vertoont enkele gelijkenissen met de ontwikkeling van SCC bij de mens. Bij die laatste werd, naast de secundaire factoren die hierboven besproken werden, een besmetting met het humaan papillomavirus (HPV) als risicofactor aangeduid (Rubin et al., 2001). Een gelijkaardig mechanisme lijkt bij het paard ook te bestaan. Het laatste decennium is meer en meer bewijs voorhanden voor een causaal verband tussen een equine papillomavirus- (EcPV) infectie en het ontwikkelen van carcinomen. Eerder werd het EcPV-1 al geïsoleerd uit cutane papillomen (O'Banion et al., 1986). Scase et al. (2010) toonden aan dat niet het EcPV-1 maar wel een variant daarvan, het EcPV-2, aanwezig is in genitale papillomen. In diezelfde studie werd tevens aangetoond dat hetzelfde virus ook aanwezig is in genitale SCC's. Het causaal verband tussen het EcPV-2 en SCC werd nog versterkt door twee studies waar de belangrijke oncogenen van het virus, E6 en E7, konden aangetoond worden in de nucleus van zo goed als alle neoplastische cellen (Lange et al., 2012; Zhu et al., 2015).

De diagnostiek van penistumoren is niet altijd voor de hand liggend. Doordat de penisregio relatief minder goed zichtbaar is, wordt die vaak niet routinematig onderzocht en wordt het probleem veelal pas laat na het ontstaan opgemerkt, zeker bij pony's omwille van hun kleinere gestalte. De tumor kan per toeval door de eigenaar gezien worden of wanneer het dier verder onderzocht wordt omwille van stinkende, purulente of bloederige excreties vanuit het preputium (Schumacher, 2019). Grotere SCC's kunnen het in- en uitschachten van de penis belemmeren. Sporadisch kan manken gezien worden of kan het paard een bodemwijde stand aannemen met de achterbenen (Van den Top et al., 2008a).

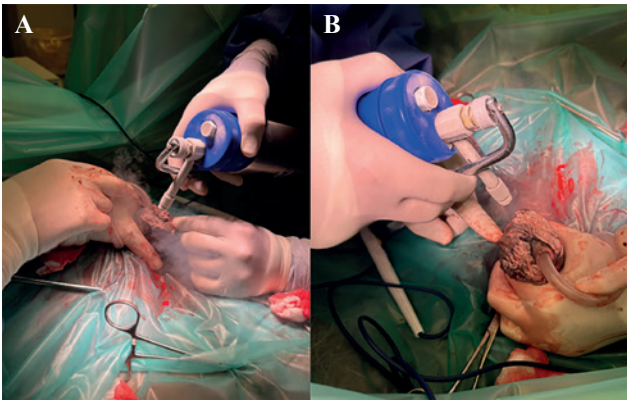
Om de penis goed te kunnen onderzoeken, is meestal enige vorm van chemische sedatie nodig omdat de meeste paarden de penis inschachten bij het aanraken. Routinematig wordt hiervoor gebruik gemaakt van acepromazine (0,03 – 0,10 mg/kg). Enige voorzichtigheid is hier aangewezen omwille van het risico op parafimosis, priapisme of penisparalyse. Detomidine (0,01 mg/kg) kan ook gebruikt worden, maar geeft minder relaxatie van de retractor-penispijper en dus minder protrusie van de penis. Naast visuele inspectie is een grondige palpatie van penis, preputium en scro-



Figuur 3A. Uitgesproken SCC die de volledige glans alsook het vrije deel van de penis treft. **B.** Bloemkoolachtig letsel op het vrije deel van de penis.



Figuur 4. Instrumentarium voor cryochirurgie van papillomen en SCC. **A.** Cryopen® (H&O Equipment, Belgium) met bijhorend stikstofpatroon. **B.** Cry-Ac®-recipiënt (Brymill Cryogenic Systems, USA) voor vloeibare stikstof.



Figuur 5. Dezelfde patiënt als in Figuur 1. Gebruik van de Cry-Ac® (Brymill Cryogenic Systems, USA) voor cryochirurgie van de verschillende papillomen. Op 5A. is duidelijk de witte 'ice-ball' te zien die gevormd wordt door het bevroeringsproces.



Figuur 6. Thermokoppelnaald met thermometer. Thermometer type TM-947SD van Lutron instruments, Taiwan. Met dit toestel kunnen vier temperaturen simultaan gemeten worden. De range van temperatuurmeting gaat van -100°C tot 1300°C .

tum noodzakelijk om een goed beeld te krijgen van de grootte, mobiliteit en invasiviteit van de tumor(en).

Verschillende presentaties van het squameus celcarcinoom zijn mogelijk afhankelijk van het stadium waarin de tumor zich bevindt (Mair et al., 2000; Van den Top et al., 2011; Ramsauer et al., 2019). In een vroeg stadium kunnen enkele vlakke circulaire zones zonder pigment op de penis opgemerkt worden, zogenaamde "penile intraepithelial neoplasia" of PIN-laesies, die al dan niet verder kunnen evolueren naar niet-helende erosies of ulceraties (Figuur 2). Er kunnen ook onregelmatigheden en hyperkeratose op het oppervlak van penis en preputium voorkomen. Meer geavanceerde tumoren worden echte massa's en hebben een typisch bloemkoolachtig aspect (Figuur 1 en 3).

Het klinisch beeld van peniele SCC is redelijk typisch maar de bevestiging van de diagnose gebeurt aan de hand van histologie. Hierbij kunnen prolifera-

ties van keratinocyten gezien worden die dieper naar binnen toe groeien en het stroma infiltreren. Chaux et al. (2009) beschreven drie histologische gradaties die toegepast worden bij het evalueren van SCC bij de man (Tabel 2). Goed gedifferentieerde tumoren (graad 1) vertonen cellen met een vrij grote mate van keratinisatie die moeilijk te onderscheiden zijn van normale squameuze cellen. Minder gedifferentieerde tumoren (graad 3) bevatten anaplastische cellen met geringe keratinisatie, vaak prominente nuclei en mitotische figuren. Graad 2 bevat alle overige tumoren die niet passen in een van de twee vorige categorieën. In deze graad vertonen de cellen nog een zekere mate van keratinisatie, maar er zijn wel tekenen van verminderde differentiatie te zien, zoals een verdikte celmembraan en gematigd kernpleomorfisme. Dit systeem beschrijft het SCC op de penis van de man, maar vormt een goede basis om de SCC's bij het paard te evalueren en het biologisch gedrag van deze tumoren in te schatten. Alhoewel het nemen van een biopsie een integraal deel zou moeten uitmaken van het diagnostisch onderzoek van tumoren, wordt dit vaak omwille van allerlei redenen niet uitgevoerd. Histologische gradatie is nochtans van belang bij het inschatten van de ernst van de situatie en kan helpen bij de behandelingskeuze. Zo werd aangetoond dat er een positieve correlatie bestaat tussen slecht gedifferentieerde SCC's en het voorkomen van metastasen (Van den Top et al., 2015). Ook lopen paarden met minder gedifferentieerde tumoren een hoger risico om hieraan te sterven (Van den Top et al., 2015).

Metastasering naar de drainerende lymfeknopen is niet zeldzaam. In een overzichtsstudie van Van den Top et al. (2008a) vertoonde 16,9% van de paarden met SCC op de penis metastasering naar de inguinale lymfeknopen. Uitzaaïing naar andere organen daarentegen is meer zeldzaam maar gebeurt het vaakst naar longen, lever of hart (Cramer et al., 2011). Verder werd ook metastasering naar zowel het axiale als appendiculaire skelet gerapporteerd, met dramatische gevolgen voor het paard (Nelson et al., 2015).

Om het type en de invasiviteit van de tumor te beoordelen alsook om de meest passende behandeling en prognose te stellen, werd door Van den Top et al. (2010 en 2011) een protocol voorgesteld voor systematisch onderzoek en classificatie van penistumoren. Naast visuele inspectie en palpatie van de penis zelf dienen ook de drainerende lymfeknopen onderzocht te worden. De oppervlakkige inguinale lymfeknopen kunnen dorsolateraal van de penis gepalpeerd worden. Eventueel kunnen ook de mediale iliacale lymfeknopen per rectum gepalpeerd worden. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat de aanwezigheid van dergelijke lymfadenopathie niet per se synoniem staat voor metastasering, maar het gevolg kan zijn van ontsteking. Het onderscheid tussen beide kan enkel gemaakt worden door cytologie na het nemen van een fijneaaldaspiraats.

In de humane geneeskunde is echografie een veel

Tabel 2. Gradatiesysteem van peniele SCC zoals beschreven door Chaud et al. (2009) en hun correlatie met het voorkomen van metastasen en het therapeutisch succes bij het paard.

| Histologische gradatie | Karakteristieken (Chaud et al., 2009) | Metastasen (Van den Top et al., 2008b) | Niet-succesvolle behandeling (Van den Top et al., 2008b) |
|------------------------|---|--|--|
| Graad 1 | Minimale basale/parabasale cel atypie Bijna niet te onderscheiden van normale squameuze cellen | 0% | 30,8% |
| Graad 2 | ‘Gekeratiniseerd’ eosinofiel cytoplasma Kernmembraan licht verdikt Pleomorfisme | 14,2% | 42,9% |
| Graad 3 | Anaplastische cellen Weinig/geen keratinisatie Weinig cytoplasma Vergrootte kern Sterk verdikt kernmembraan Mitotische figuren | 22,2% | 66,7% |

gebruikte beeldvormingstechniek bij de evaluatie van penistumoren (Agrawal et al., 2000). In de literatuur is het gebruik hiervan bij paarden nog niet beschreven, maar het zou interessante informatie kunnen geven in verband met de diepte van de letsels en de mate van invasie in de diepere structuren van de penis.

BEHANDELING

De keuze van behandeling is afhankelijk van de grootte, de invasiviteit, de metastasering en de locatie van de tumor. Hoewel dit niet altijd mogelijk is, gaat de voorkeur naar een behandeling waarbij zowel de functie van de penis (urineren, erectie en ejaculatie) behouden blijft, als waarbij de tumor zo volledig mogelijk verwijderd kan worden. Daarnaast is het belangrijk eigenaars te informeren dat sommige behandelingen zoals en-blocresectie van de penis en het preputium met peniele retroversie, gepaard kunnen gaan met postoperatief ongemak (Markel et al., 1988; Doles et al., 2001; Archer en Edwards 2004). Hierdoor wordt soms gekozen voor een minder invasieve behandeling, ondanks het hoger risico op onvolledige verwijdering van de tumor.

Niet-chirurgische behandeling

Het vernietigen van de tumorale cellen door middel van cryotherapie kan een goede behandeling zijn in een vroeg stadium en bij PIN-laesies. Het is aangeraden, indien mogelijk, de massa eerst te verkleinen tot op het niveau van het epitheel (het zogenaamde ‘debulken’ < to debulk (Engels)) om zo met meer precisie de volledige tumorale zone te kunnen bevriezen. Er kan gebruik gemaakt worden van vloeibare stikstof als spray of van een commercieel verkrijgbare cryo-

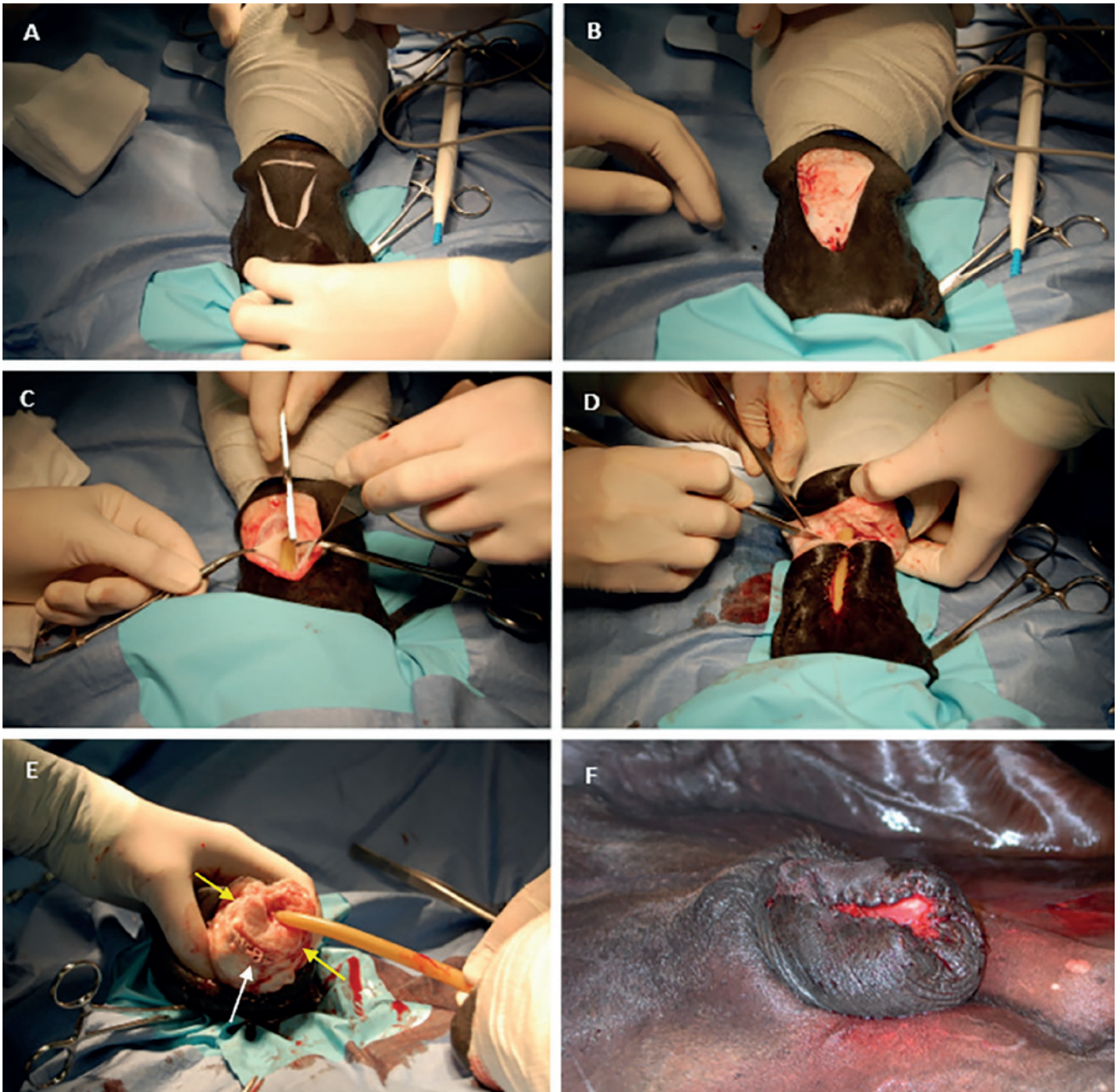
probe (Figuur 4). De werking van deze cryoprobes is het afleveren van vloeibare stikstof onder druk. De Cryopen® (H&O Equipment, België) heeft een balpenvorm waar stikstofpatronen in gedraaid kunnen worden. Dit toestel werkt zeer nauwkeurig en is handig om kleinere letsels te behandelen. Daarnaast bestaat ook Cry-Ac® (Brymill Cryogenic Systems, VSA). Dit is een soort thermoskan waar vloeibare stikstof in gegoten wordt en via een verstuiver onder druk wordt toegediend (Figuur 4 en 5). Over het algemeen wordt een cyclus aanbevolen waarbij men tweemaal snel bevriest (tot -20°C à -30°C) en traag



Figuur 7. Voorbereiding van de patiënt voor segmentale postectomie of partiële fallocomie. De penis wordt gestrekt en met behulp van een compress rond de glanspenis naar voor gestrekt (witte pijl). Daarna kunnen de urinesonde en de glanspenis bedekt worden met een elastisch kleefverband. Tot slot wordt proximaal een knelband op de penis geplaatst (zwarte pijl).

laat ontdooien (Joyce, 1975; Fretz en Barber, 1980). Bij het bevriezen worden zowel extracellulair als intracellulair ijskristallen gevormd. De meeste celdood ontstaat tijdens het proces van traag ontdooien omdat water op dat moment de beschadigde cellen binnenkomt en zorgt voor het scheuren van de celmembranen met celdood tot gevolg. De monitoring van de vriesgradatie is het meest precies indien deze gemeten kan

worden via centraal in het weefsel geplaatste thermokoppelaalden (Figuur 6). In de praktijk is dit niet altijd handig, zeker niet bij oppervlakkige tumoren op de glans en schacht van de penis. Een alternatief is een subjectieve beoordeling van de omvang van de “ice-ball” die gevormd wordt tijdens het bevriezen en die ruim het abnormale weefsel moet omvatten. Weefselafstoting kan verwacht worden na zeven



Figuur 8A. en B. Partiële fallocomie volgens de Williams-techniek. Er worden een driehoekig stuk huid, fascie, m. bulbospongiosus en corpus spongiosum verwijderd. De basis van de driehoek is naar distaal gericht. **C.** De urethra wordt longitudinaal ingesneden. De geelkleurige urinesonde wordt daarbij zichtbaar. **D.** De mucosa van de urethra wordt met een doorlopende hechting vastgehecht aan de huid. Hierdoor ontstaat compressie op het corpus spongiosum. Ter hoogte van de basis van de driehoek wordt de penis dwars doorgesneden. **E.** Dwarse doorsnede van de penis. Het corpus cavernosum omgeven door een witte tunica albuginea is goed zichtbaar (gele pijlen). Let op de bloedvaten dorsolateraal van het corpus cavernosum (witte pijl). Deze dienen afgebonden te worden met afzonderlijke ligaturen. Daarna wordt de stomp in twee lagen gesloten: eerst horizontale U-punten op het corpus cavernosum, daarna appositie van het epitheel van de huid aan de mucosa van de urethra. **F.** Eindresultaat na het uitvoeren van een partiële fallocomie volgens de Williams-techniek.

tot tien dagen en de wonde laat men secundair helen (Brinsko, 1998). Een groot voordeel van deze techniek is de minimale invasiviteit en het feit dat er geen steriel veld nodig is (Stick, 2006).

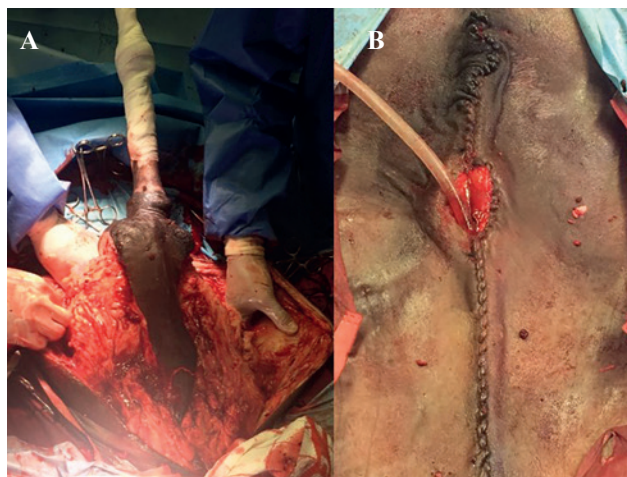
Chemotherapie met 5% 5-fluorouracil (bijvoorbeeld Efudix®, Meda Pharma, Zweden) kan gebruikt worden bij kleine letsels die niet meer dan 2-3mm boven de omliggende huid uitsteken (eventueel na “debulking”) of bij preneoplastische letsels (PIN). De fluorouracilcrème wordt lokaal aangebracht met intervallen van veertien dagen (Fortier en MacHarg, 1994). Er kunnen tot zeven behandelingen nodig zijn om een goed effect te verkrijgen. Intratumorale injectie met Cisplatine (Hospira, VSA) (niet in België verkrijgbaar) kan gebruikt worden voor kleine tumoren of in combinatie met excisie (Theon et al., 1993; Hewes en Sullins, 2006). Cisplatinetherapie zou geen invloed hebben op de per primam- of per secundamheling na het chirurgisch verwijderen van de tumor en kan daardoor reeds intraoperatief toegepast worden (Theon et al., 1993 en 1999).

In twee eerdere studies werd gesuggereerd dat paarden met SCC-metastasen naar inwendige organen naast een lokale chemotherapie ook systemisch behandeld kunnen worden met de niet-selectieve COX-inhibitor Piroxicam (EG, België) (Moore et al., 2003; Elce et al., 2007). Er werd vanuit gegaan dat tumorale preputiaal weefsel meer COX-2-expressie zou vertonen. COX-2 promoot de synthese van prostaglandine E2, die op zijn beurt de angiogenese stimuleert en op die manier kan zorgen voor meer vorming van metastasen en een grotere invasiviteit van de tumor (Gately et al., 2003). Niettemin werd in een studie van van Den Top et al. (2014) aangetoond dat de expressie van COX-1 en COX-2 in peniscarcinomen laag is en dat COX-inhibitoren dus mogelijk van weinig waarde zijn voor preventie of behandeling.

Chirurgische behandeling

Bij multipiele, grote, invasieve of metastaserende letsels zijn bovengenoemde behandelingen niet effectief genoeg en wordt overgegaan tot chirurgie. Dit kan gaan van lokale excisie van het letsel tot het “en-bloc” reseceren van de penis, het preputium en de regionale lymfeknopen met of zonder retroversie van de penistomp. De excisie van kleine letsels met behulp van een CO₂-laser kan de incidentie van herval verminderen in vergelijking met het klassieke verwijderen met een scalpel (Mc Cauley et al., 2002). Het gebruik van een laser zou minder zwelling geven postoperatief doordat de lymfevaten dicht gebrand worden en door het “killing”-effect op marginale tumorcellen (Palmer et al., 1996). De overblijvende wonde kan primair gesloten worden of per secundam helen.

Indien een SCC of uitgebreid papilloom zich uitsluitend op het interne blad van het preputium bevindt en te uitgebreid is voor eenvoudige excisie, kan een segmentale postectomie (ook wel postioplastie, besnijdenis of “reefing” genoemd) uitgevoerd worden.



Figuur 9A. Intraoperatief beeld van een en-blocresectie van de penis. **B.** En-blocpenisressectie zonder retroversie van de penis. De urethrostomie bevindt zich ventraal ter hoogte van de grote operatiewonde.

Dit bestaat uit het rondom rond wegnemen van een segment van het interne preputiale blad, terwijl de functie van het preputium om te kunnen inschachten behouden blijft (Brinsko, 1998). Een bijkomende voorwaarde om deze chirurgische techniek te kunnen uitvoeren is dat de onderliggende tunica albuginea niet aangetast is. Het is mogelijk om deze ingreep met sedatie en lokale anesthesie van de n. pudendus rechtstaand uit te voeren. De voorkeur gaat echter uit naar algemene anesthesie in ruglig, waarbij de penis (na sondage) naar craniaal gestrekt wordt met behulp van een opgevouwen kompres dat rond de glanspenis wordt gespannen. Bij segmentale postectomie moet erop gelet worden dat de dorsolaterale subcutane takken van de arterie en vena pudenda externa niet worden beschadigd. De losse adventitia en de huid worden in twee lagen gesloten met enkelvoudige resorbereerbare hechtingen. Hengsten moeten postoperatief twee tot vier weken gescheiden worden van merries en beweging wordt aangeraden voor het reduceren van oedeem (Baker, 1985).

Indien de tumor zich ter hoogte van de glanspenis of het vrije deel van de penis bevindt, al dan niet in combinatie met letsels ter hoogte van de inwendige lamina van het preputium, kan een partiële fallocomie worden uitgevoerd. Hengsten worden het beste drie tot vier weken vóór de procedure gecastreerd om postoperatieve erectie, wat kan leiden tot bloeding of dehiscentie, te vermijden. Bij voorkeur gebeurt fallocomie onder algemene anesthesie in rugligging, met de penis naar craniaal gestrekt zoals hierboven reeds vermeld. Belangrijk is om een knelband te plaatsen proximaal op de penis vooraleer het operatieveld steriel wordt voorbereid (Figuur 7). De meest gebruikte techniek is deze zoals beschreven door Williams (1943) (Figuur 8). Aan de ventrale zijde van de penis worden een driehoekig stuk epitheel, fascia, m. bulbospongiosus en corpus spongiosum verwijderd. De basis van de driehoek is naar distaal gericht en is ongeveer 2,5 cm breed; de schuine zij-

den zijn ongeveer 4 cm lang. De urethra wordt longitudinaal ingesneden en de randen van de urethra worden aan het epitheel van de huid vastgehecht met enkelvoudige of doorlopende hechtingen. De penis wordt afgezet ter hoogte van de basis van de driehoek. De bloedvaten op het dorsale en laterale aspect van de tunica albuginea worden onderbonden en de stomp wordt in twee lagen met resorbbeerbaar materiaal dicht gehecht. Het eindresultaat is een nieuwe, ruime, driehoekige urethra-opening aan de ventrale zijde van de penisstomp. Er bestaan nog andere technieken om partiële fallocomie uit te voeren, maar meestal wordt de voorkeur gegeven aan de Williams-techniek. Deze is vrij gemakkelijk uit te voeren en er is minder kans op postoperatieve strictuurvorming van de urethra en/of het ontwikkelen van urine-gerelateerde contactdermatitis dan bij andere technieken. Bloeding op het einde van het urineren kan tot enkele dagen postoperatief verwacht worden en heeft geen verdere interventie nodig. Indien de bloeding sterk is of langdurig aanhoudt, kan dit leiden tot dehiscentie van de wonde, wat kan resulteren in urethrastrictuur. Andere complicaties na partiële fallocomie kunnen zijn: infectie van de wonde, oedeem ter hoogte van het preputium, oedeem van de urethra met acute obstructie tot gevolg, postoperatieve pijn en chronische recurrenente cystitis (Howarth et al., 1991; Mair et al., 2000; Markel et al., 1988; Doles et al., 2001).

Bij invasieve, grote tumoren ter hoogte van het externe blad van het preputium of op de penis proximaal van de preputiale ring is klassieke fallocomie niet mogelijk en moet worden overgegaan tot en-blocresectie van de penis en het preputium, al dan niet in combinatie met een resectie van de oppervlakkige inguinale lymfeknopen (Markel et al., 1988). De urethra-opening is op twee plaatsen mogelijk. De minst invasieve methode is deze waarbij de geamputeerde penisstomp wordt vastgehecht aan de ventrale buikwand en waar een nieuw stoma gecreëerd wordt net caudaal van de eerdere preputiumopening (Figuur 9). Daarnaast kan ook retroversie van de penis uitgevoerd worden; hierbij ontstaat er een urethra-opening ter hoogte van het perineum. De eerste techniek beschreven door Doles et al. (2001), wordt het meest frequent toegepast en zou iets minder complicaties geven dan en-blocresectie met retroversie. Toch zijn postoperatieve bloedingen, dehiscentie en pijn geen uitzonderingen, vooral indien de techniek gecombineerd wordt met een resectie van de inguinale lymfeknopen (Doles et al., 2001). Indien retroversie van de penis wordt uitgevoerd, bevindt zich het stoma ventraal van de anus. Bijkomende complicaties hierbij zijn dermatitis, cystitis en diarree (Markel et al., 1988; Archer en Edwards, 2004).

PROGNOSE

In een studie van Howarth et al. (1991) met 48 paarden die chirurgisch behandeld werden (lokale

excisie, partiële fallocomie of en-blocresectie), werd na 18 maanden een globale overleving van 64,5% gerapporteerd. In een latere studie werd een overlevingspercentage zonder aanwezigheid van recidieven (één tot zes jaar na de ingreep) van 71% vastgesteld bij 31 paarden die behandeld werden middels partiële fallocomie, segmentale postectomie, een combinatie van beide of een en-blocresectie (Mair et al., 2000).

In de meest recente retrospectieve studie van Van den Top et al. (2008b) wordt aangetoond dat de algemene succesratio van behandeling met cryochirurgie, lokale excisie, partiële fallocomie, en-blocresectie of eventuele combinaties, anderhalf jaar na de ingreep 55,7% is. De behandeling wordt als succesvol gezien indien geen recidief optreedt en indien histologisch bevestigd wordt dat er geen tumorale cellen meer aanwezig zijn ter hoogte van de randen van de behandelde zone. In diezelfde studie werd vastgesteld dat bij de paarden behandeld via en-blocresectie met retroversie van de penisstomp, 12,5% herval optrad, ook al werd histologisch bevestigd dat het squameus celcarcinoom volledig verwijderd was. Partiële fallocomie distaal van de preputiale ring daarentegen, toonde in die studie tijdens histologisch onderzoek 17,9% onvolledige excisie van de tumor aan en 25,6% recidief. Dit is mogelijk het gevolg van de beperking van de hoeveelheid weg te nemen weefsel bij een partiële fallocomie, in combinatie met de frequente aanwezigheid van premaligne tumoren op het meer proximale deel van de penis of het preputium (Van den Top et al., 2008b). Bovendien kan de primaire tumor bij het toepassen van de Williams-techniek zich in sommige gevallen te dicht bij de amputatieplaats bevinden om excisie met een toereikende marge mogelijk te maken. Een andere mogelijke verklaring voor de hoge frequentie van recidieven bij partiële fallocomie is dat een SCC van de glanspenis een hoger risico heeft om het onderliggende weefsel binnen te dringen, omdat de tunica albuginea van het corpus spongiosum glandis zeer dun is en distaal samensmelt met het integument (Schumacher, 2019). Aansluitend werd in een studie van Mair et al. (2000) bij drie van vier paarden met abdominale metastasen tijdens histologisch onderzoek invasie van het corpus cavernosum aangetoond. Neoplastische invasie van het corpus cavernosum zorgt voor een hogere kans op hematogene spreiding van de tumor en zou deze bevindingen kunnen verklaren. Tot slot zouden een slecht gedifferentieerd squameus celcarcinoom een grotere neiging hebben om te metastaseren en de prognose na behandeling minder goed zijn dan bij een goed gedifferentieerde SCC (Tabel 2).

Er kan geconcludeerd worden dat het belangrijk is om een goed klinisch onderzoek uit te voeren om de uitgebreidheid en invasiviteit van het letsel in te schatten en de juiste behandeling in te stellen. Over het algemeen kunnen penistumoren goed behandeld worden, maar men dient indachtig te zijn dat er bij partiële fallocomie een hogere kans is op recidieven

dan bij en-blocresectie. De kans is dan immers groter dat de tumor (en eventuele metastasen) niet volledig weggenomen kan (kunnen) worden. Echter, bij partiële fallocomie kan de functie van de penis veel beter behouden blijven en bovendien zijn de invasiviteit van de operatie en de daarbij horende postoperatieve pijn en complicaties beduidend lager. Hierdoor kiezen eigenaars vaak voor deze laatste optie.

REFERENTIES

- Agrawal, A., Pai D., Ananthkrishnan N., Smile S.R., Ratnakar C. (2000). Clinical and sonographic findings in carcinoma of the penis. *Journal of clinical ultrasound* 28, 399-406.
- Archer, D.C., Edwards, G.B. (2004). En bloc resection of the penis in five geldings. *Equine Veterinary Education* 16 20-26.
- Baker, G. J. (1986). In: Kersjes, A.W., Nemeth, F., Rutgers, L. J. E. (editors). *Atlas of Large Animal Surgery*. Williams & Wilkins, Baltimore, p.51-75.
- Brandt, S., Tober R., Corteggio A., Burger S., Sabitzer S., Walter I., Kainzbauer C., Steinborn R., Nasir L., Borzacchiello G. (2011). BPV-1 infection is not confined to the dermis but also involves the epidermis of equine sarcoids. *Veterinary Microbiology* 150, 35-40.
- Brinsko, S.P. (1998). Neoplasia of the male reproductive tract. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 14, 517-533.
- Carr, E.A. (2019). Skin conditions amenable to surgery. In: J.A. Auer, J.A. Stick, J.M. Kümmerle and T. Prange (editors). *Equine Surgery*. Fifth edition, St. Louis: Elsevier Inc., p. 425-439.
- Chaux, A., Torres J., Pfannl R., Barreto J., Rodriguez I., Velazquez E.F., Cubilla A.L. (2009). Histologic grade in penile squamous cell carcinoma: visual estimation versus digital measurement of proportions of grades, adverse prognosis with any proportion of grade 3 and correlation of a gleason-like system with nodal metastasis. *The American Journal of Surgical Pathology* 33, 1042-1048.
- Cramer, S.D., Breshears M.A., Qualls H.J. (2011). Pathology in practice: Squamous cell carcinoma of the penis with multifocal metastasis to the regional lymph nodes, lungs, and heart. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238, 581-583.
- De Meyer, A., Vandabeele S., Ververs C., Martens A., Roels K., De Lange V., Hoogewijs M., De Schauwer C., Govaere J. (2017). Preputial fibroma in a gelding. *Equine Veterinary Education* 29, 7-9.
- Doles, J., Williams, J. W., Yarbrough, T. B. (2001). Penile amputation and sheath ablation in the horse. *Veterinary Surgery* 30, 327-331.
- Dugan, S.J., Curtis C.R., Roberts S.M., Severin G.A. (1991). Epidemiologic study of ocular/adnexal squamous cell carcinoma in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198, 251-256.
- Elce, Y., Orsini, J. A., Blikslager, A.T. (2007). Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in horses. *American Journal of Veterinary Research* 68, 76-80.
- Fortier, L. A., MacHarg, M. A. (1994). Topical use of 5-fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma of the external genitalia of horses: 11 cases (1988-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 205, 1183-1185.
- Fretz, P. B., Barber, S. M. (1980). Prospective analysis of cryosurgery as the sole treatment for equine sarcoids. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 10, 847-859.
- Gately, S., Kerbel, R. (2003). Therapeutic potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in the management of tumor angiogenesis. *Progress in Experimental Tumor Research* 37, 179-192.
- Hewes, C.A., Sullins, K.E. (2006). Use of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 299, 1617-1622.
- Howarth, S., Lucke, V.M., Pearson, H. (1991). Squamous cell carcinoma of the equine external genitalia: A review and assessment of penile amputation and urethrostomy as a surgical treatment. *Equine Veterinary Journal* 23, 53-58.
- Joyce, J.R. (1975). Cryosurgery for removal of equine sarcoids. *Veterinary Medicine Small Animal Clinics* 70, 200-203.
- Knottenbelt, D.C. (2016). Integumentary disorders including cutaneous neoplasia in older horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 32, 263-281.
- Lange, C.E., Tobler K., Lehner A., Grest P., Welle M.M., Schwarzwald C.C., Favrot C. (2012). EcPV2 DNA in equine papillomas and in situ and invasive squamous cell carcinomas supports papillomavirus etiology. *Veterinary Pathology* 50, 686-692.
- Mair, T.S., Walmsley J.P., Phillips T.J. (2000). Surgical treatment of 45 horses affected by squamous cell carcinoma of the penis and prepuce. *Equine Veterinary Journal* 32, 406-410.
- Markel, M.D., Wheat, J. D., Jones, K. (1988). Genital neoplasms treated by en bloc resection and penile retroversion in horses: 10 cases (1977-1986). *Journal of the American Veterinary Association* 192, 396-400.
- McCauley C.T., Hawkins J. K., Adams S.B. (2002). Use of a carbon dioxide laser for surgical management of cutaneous masses in horses: 32 cases (1993-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220, 1192-1197.
- Miller, M.A., Moore G.E., Bertin F.R., Kritchevsky J.E. (2016). What's new in old horses? Postmortem diagnoses in mature and aged equids. *Veterinary Pathology* 53, 390-398.
- Moore, A. S., Beam, S. L., Rassnick, K. M. (2003). Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. *Equine Veterinary Journal* 35, 715-718.
- Nelson, B.B., Edmondson E.F., Sonis J.M., Frank C.B., Valdés-Martínez A., Leise B.S. (2015). Multiple skeletal metastases from a penile squamous cell carcinoma in a horse. *Equine Veterinary Education* 27, 119-123.
- Newkirk, K.M., Hendrix D.V.H., Anis E.A., Rohrbach B.W., Ehrhart E.J., Lyons J.A., Kania S.A. (2014). Detection of papillomavirus in equine periorbital and penile squamous cell carcinoma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 26, 131-135.
- O'Banion, M.K., Reichmann M.E., Sundberg J.P. (1986). Cloning and characterization of an equine cutaneous papillomavirus. *Virology* 152, 100-109.
- Palmer, S. E. (1996). Instrumentation and techniques for carbon dioxide laser in equine surgery. *Veterinary Clinics*

- of North America: *Equine Practice* 12, 397-414.
- Plaut, A., Kohn-Speyer A.C. (1947). The *Carcinogenic Action of Smegma*. *Science* 105, 391-392.
- Ramsauer, A.S., Wachoski-Dark G.L., Fraefel C., Tobler K., Brandt S., Knight C.G., Favrot C., Grest P. (2019). Paving the way for more precise diagnosis of EcPV2-associated equine penile lesions. *BMC Veterinary Research* 15, 356.
- Rizk, A., Mosbah E., Karrouf G., Abou Alsoud M. (2013). Surgical management of penile and preputial neoplasms in equine with special reference to partial phallectomy. *Journal of Veterinary Medicine* 2013, 891413.
- Rubin, M.A., Kleter, B., Zhou, M., Ayala, G., Cubilla, A.L., Quint, W.G., Pirog, E.C. (2001). Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *American Journal for Pathology* 159, 1211-1218.
- Scase, T., Brandt S., Kainzbauer C., Sykora S., Bijmolt S., Hughes K., Sharpe S., Foote A. (2010). Equus caballus papillomavirus-2 (EcPV-2): An infectious cause for equine genital cancer? *Equine Veterinary Journal* 42, 738-745.
- Schumacher, J. (2019). Penis and prepuce. In: J.A. Auer, J.A. Stick, J.M. Kümmerle and T. Prange (editors). *Equine Surgery*. Fifth edition, St. Louis, Elsevier Inc. pg 1034-1064.
- Scott, D.W., Miller Jr. W. H. (2011). Neoplasms, cysts, hamartomas, and keratoses. In: D.W. Scott and W.H. Miller Jr (editors). *Equine Dermatology*. Second Edition, Missouri, Saunders. p. 468-516.
- Spugnini, E.P., C. Bolaffio, L. Scacco, Baldi A. (2016). Electrochemotherapy increases local control after incomplete excision of a recurring penile fibrosarcoma in a stallion. *Open Veterinary Journal* 6, 234-237.
- Stick, J.A. (2006). Cryosurgery. In: J.A. Auer and J.A. Stick (editors). *Equine Surgery*. Third edition. Saunders Elsevier, St Louis. p 172-176.
- Sundberg, J.P., Burnstein T., E.H. Page, Kirkham W.W., Robinson F.R. (1977). Neoplasms of Equidae. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 170, 150-152.
- Théon, A. P., Pascoe, J. R., Carlson, G.P. (1993). Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202,261-267
- Théon, A. P., Pascoe, J. R., Galuppo, L. D. (1999). Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215, 1655-1660.
- Torres, S.M.F., Koch S.N. (2013). Papillomavirus-associated diseases. *Veterinary Clinics: Equine Practice* 29, 643-655.
- Valentine, B.A. (2006). Survey of equine cutaneous neoplasia in the Pacific Northwest. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 18, 123-126.
- Van den Top, J.G.B., Ensink J.M., Barneveld A., van Weeren P.R. (2011). Penile and preputial squamous cell carcinoma in the horse and proposal of a classification system. *Equine Veterinary Education* 23, 636-648.
- Van den Top, J.G.B., Ensink J.M., Gröne A., Klein W.R., Barneveld A., van Weeren P.R. (2010). Penile and preputial tumours in the horse: Literature review and proposal of a standardised approach. *Equine Veterinary Journal* 42, 746-757.
- Van den Top, J.G.B., Harkema L., Lange C., Ensink J.M., Van de Lest C.H.A., Barneveld A., van Weeren P.R., Gröne A., Martens A. (2015). Expression of p53, Ki67, EcPV2- and EcPV3 DNA, and viral genes in relation to metastasis and outcome in equine penile and preputial squamous cell carcinoma. *Equine Veterinary Journal* 47, 188-195.
- Van den Top, J.G.B., de Heer, N., Klein, W.R., Ensink, J.M. (2008a). Penile and preputial tumours in the horse: A retrospective study of 114 affected horses. *Equine Veterinary Journal* 40, 528-532.
- Van den Top, J.G.B., de Heer, N., Klein, W.R., Ensink, J.M. (2008b). Penile and preputial squamous cell carcinoma in the horse: A retrospective study of treatment of 77 affected horses. *Equine Veterinary Journal* 40, 533-537.
- Van Den Top J., G.B., Harkema, L., Ensink, J.M., Barneveld, A., Martens, A., van de Lest, C.H.A., van Weren, P.R., Gröne, A. (2014). Expression of cyclo-oxygenases-1 and -2, and microsomal prostaglandin E synthase-1 in penile and preputial papillomas and squamous cell carcinomas in the horse. *Equine Veterinary Journal* 46, 618-624.
- Williams, W.L. (1943). *The Diseases of the Genital Organs of Domestic Animals*. Third edition, Ethel Williams Plimpton: Worcester, MA, p. 201-213.
- Zhu, K.W., V.K. Affolter, A.M. Gaynor, F.N. Dela Cruz Jr., Pesavento P.A. (2015). Equine genital squamous cell carcinoma: in situ hybridization identifies a distinct subset containing equus caballus papillomavirus 2. *Veterinary Pathology* 52, 1067-1072.



© 2023 by the authors. Licensee Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Ghent University, Belgium. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of

the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).